

胃肠疾病

——医师进修讲座

江苏科学技术出版社

胃 肠 疾 病

——医师进修讲座

孟宪楠 姚光弼 主编

出版：江苏科学技术出版社

发行：江苏省新华书店

印刷：南通稻畲印刷厂

开本787×1092毫米 1/16 印张 19 字数 430,000

1981年11月第1版 1981年11月第1次印刷

印数 1—5,500 册

书号 14196·077 定价 1.78 元

责任编辑 徐 欣

前 言

近年来,随着消化系统疾病基础理论与临床实践的发展,消化专业医师的队伍不断扩大,准备从事消化专业的进修医师也相应逐年增多。

编写本书,旨在向消化等专业的进修医师及其他有关医师介绍一些胃肠疾病基本的和较新的专业知识,包括胃肠疾病的基础理论,主要胃肠病的病因、病理、诊断和治疗,实验室检查及特殊仪器设备的应用等;其中还包括这些方面的进展和瞻望,以期能对临床医师,特别是消化专业的医师有所裨益。在1978年11月全国消化系统疾病学术会议后,这一工作得到许多从事消化专业同道的赞助,由一些学有专长的同志积极参与撰稿,并蒙江绍基、李宗明教授评阅,遂使本书能与读者见面。值此书出版之际,对于国内同道给予的热情支持,谨表示衷心感谢。

编 者

一九八一年七月

目 录

胃肠道与免疫	江石湖 吴裕忻 江绍基(1)
胃肠道粘膜的亚显微结构、功能及其与临床的关系	孙宏训 方正沅(14)
胃肠系激素及其临床意义	杨鸿声 蔡衍郎(26)
胃肠道疾病中西医结合研究的现状	巫协宁(40)
食管下段括约肌和返流性食管炎	徐克成(49)
慢性胃炎的病理	张太和 张道中(62)
十二指肠液(胆汁)返流与胃病	孟宪镛(71)
慢性胃炎	吴锡琛(78)
胃液分析临床应用进展	姚光弼 徐步月(106)
消化性溃疡病因和药物治疗的若干进展	孟宪镛 徐克成(120)
组织胺H ₂ 受体拮抗剂甲氰咪胍的概况和进展	萧树东(130)
早期胃癌	孟宪镛 徐克成(136)
胃血吸虫病	姜钰峰(146)
急性胃粘膜出血	赵宪邨 袁孟彪(152)
上消化道出血的诊治进展	徐克成 孟宪镛(163)
胃、十二指肠溃疡的外科治疗	黎介寿(181)
胃切除术后综合征	张锦坤(190)
纤维胃镜的进展	黄怀德(199)
蛋白丢失性肠病	刘为纹(209)
吸收不良综合征	姚光弼 柳恕中(215)
Crohn病	张志宏(236)
特发性直肠结肠炎(非特异性溃疡性结肠炎)	张志宏(245)
病毒性胃肠炎	巫协宁(255)
正常肠道菌群与菌群失调	金慰鄂 张锦坤(260)
类癌肿瘤和类癌综合征	徐克成 孟宪镛(266)
大肠息肉	孟宪镛 徐克成(280)
胃肠道的某些少见病	徐克成 孟宪镛(287)

胃肠道与免疫

上海第二医学院附属 瑞金医院 江石湖 吴裕忻
第三人民医院 江绍基

胃肠道不但是人体的一个消化和吸收器官，而且是一个重要的免疫器官。由胃肠道吸收的抗原性物质对促使机体产生和维持免疫反应，具有重要作用。肠道具有丰富的淋巴组织、大量淋巴细胞及浆细胞，能对肠道来的有害物质——细菌、病毒、原虫、食物毒素等，产生体液免疫反应及细胞免疫反应(尤其是前者)，组成了消化系的第一线免疫防御系统(即粘膜免疫系统)。而肝脏中的星状细胞(Kupffer细胞)和肝血窦内的吞噬细胞，以及脾脏产生的抗体、调理素及补体，能进一步消灭穿过第一线防御系统而进入机体的抗原性物质，这组成了消化系的第二线免疫防御系统。故消化系中肠-肝-脾可认为是一个免疫整体。

机体的淋巴系统可分成两个部分：中央淋巴组织及周围淋巴组织。干细胞可在中央淋巴组织内发展成T细胞及B细胞，此过程不需要抗原的刺激。在人类及哺乳动物中，胸腺是一个中央淋巴器官，T细胞在那里发育及成熟，并供应全身；但对B细胞的出处，则未能找到如鸟类法氏囊(腔上囊)那样的中央组织，现认为很可能就是骨髓，肠道淋巴组织亦有可能为法氏囊的相当物，但缺乏有力的证据。周围淋巴组织包括脾脏及淋巴结等，在这些组织中含成熟的T细胞及B细胞，但其增殖需要抗原的刺激，然后产生细胞免疫及体液免疫反应。胃肠道淋巴组织的结构和功能比淋巴结及脾脏更复杂，它由传入及传出两个部分所组成：前者包括Peyer淋巴丛、阑尾及扁桃腺处的淋巴细胞，是发生免疫反应的传入区；后者为粘膜固有层及上皮间的淋巴细胞，此是对抗原刺激的效应细胞，能产生体液(特别是IgA)及细胞免疫反应。

肠道淋巴组织的结构

肠道的淋巴组织包括：Peyer淋巴丛、粘膜固有层及上皮间的淋巴细胞和浆细胞。

一、肠粘膜中T细胞和B细胞的分布

Peyer淋巴丛是一群上皮下的淋巴滤泡，可见于整个小肠，但以远端回肠最多，人类肠道估计有200个。Peyer淋巴丛由生发中心及位于其上面一个扁平的圆顶区所组成。在胚胎时，生发中心及圆顶区主要是T细胞(占85~90%)。出生后，由于受从胃肠道来的抗原所刺激，B细胞开始增殖，使Peyer淋巴丛逐步发育完善，形成以B细胞占优势的区域，而在生发中心及圆顶区之间的区域，则仍以T细胞为主。成熟小鼠的Peyer淋巴丛中T细胞约占20%，而B细胞占65~75%。把实验动物的胚胎小肠移植于肾包膜下，肠腔不与微生物接触，则此移植肠段的Peyer淋巴丛仅为正常小肠中的1/10~1/20大小，生发中心也明显不全。

二、Peyer淋巴丛中的细胞再分布的通路

Diagram illustrating the transport of secretory IgA (SIgA) from the gut to the bloodstream and lymphatic system.

Intestinal Mucosa (肠腔):

- Antigen (抗原)
- Specialized epithelial cells (M cells) (特殊上皮细胞(M细胞))
- Round top (圆顶)
- Submucosa (粘膜固有层)
- Capillary bed (毛细血管床)
- Thoracic duct (胸导管)
- Thoracic lymph node (胸腺依赖区 生发中心)
- Intestinal lymph node (肠系膜淋巴结)
- 50% SIgA-containing plasma cells (50% SIgA母细胞含 iIgA)

Systemic Circulation:

- 90% IgA plasma cells (90% IgA浆细胞)
- Capillary bed (毛细血管床)
- Blood circulation (血液循环)
- Tracheal mucosa (支气管粘膜)
- Mammary gland (乳腺)
- Other lymphatic tissues (其它淋巴组织)
- 75% SIgA-containing plasma cells (75% SIgA母细胞含 IgA)

注: S-IgA母细胞=有表面IgA的母细胞; iIgA=胞浆内IgA

 B细胞  T细胞  T和B细胞

胃肠道中的局部免疫反应

肠道的局部免疫反应依赖于抗原的吸收及机体产生免疫反应的能力，后者包括全身和局部的体液免疫及细胞免疫反应。大量的资料证实胃肠道的局部免疫状态，对维护胃肠道的正常功能及抗致病因子的侵入具有重要作用。

一、肠道各段含免疫球蛋白的浆细胞的分布

广泛地散在于小肠绒毛上皮细胞之间的上皮间淋巴细胞主要是T细胞。在粘膜固有层中有B细胞、T细胞及巨噬细胞，且主要是B细胞(占80~90%)。这些B细胞实际上是已在Peyer淋巴丛中受过抗原致敏的免疫母细胞，并在肠系膜淋巴结及胸导管内已逐步分化成熟为能产生和分泌IgA的浆细胞，其绝对数可达 10^{10} /每公尺小肠，此与外周淋巴结及脾脏主要为分泌IgG的浆细胞是显然不同的。正常时肠道各段含免疫球蛋白(以下简称免球)的浆细胞量是不同的(表1-1)，全肠道分泌IgA的淋巴细胞可达80~95%，分泌IgM者次之，而分泌IgG、IgD及IgE者极少。但肠道分泌IgA的淋巴细胞与分泌IgM的淋巴细胞的比例随年龄而不同，年龄愈小，分泌IgM的淋巴细胞百分率越高，甚至可超过分泌IgA的淋巴细胞，似说明前者是肠道免疫功能中的早期阶段。在选择性IgA缺乏者，分泌IgM的淋巴细胞可代偿性增多。无论是IgA或IgM在粘膜固有层的淋巴细胞内产生和分泌后，均可与肠上皮细胞所制造的分泌片相结合，形成分泌性免疫球蛋白而发挥其局部的免疫作用。

表 1-1 肠道各段含免疫球蛋白的浆细胞的百分率

各 段 肠 道	含免疫球蛋白浆细胞的百分率(%)		
	IgA	IgM	IgG
空 肠 近 段	81±7	17±6	2.6±1.6
回 肠	83±4.9	11±4.0	5±2.2
结 肠 与 直 肠	90±4.0	6±3.5	4.2±2.0

二、免球的局部免疫作用

(一)S-IgA的组成

粘膜固有层的浆细胞制造7S-IgA单体(由两条分子量22,500的轻链及两条分子量55,000的重链组成)，其分子量约170,000，浆细胞同时制造另一个多肽的J链(分子量15,000)，以二硫共价键把两个7S-IgA的Fc部连接起来，然后分泌到细胞外。这种双体的IgA穿过基底膜上的小孔进入上皮细胞间隙，通过泡饮作用被上皮细胞所摄取。上皮细胞能制造一种4.2S的糖蛋白分泌片(Secretory piece, 简称SP, 分子量58,000)，可在胞浆内以共价键或非共价键与IgA的 α -重链相连接，而组成11S的S-IgA(分子量为390,000)。故S-IgA是包括两个IgA单体和一个J链及一个SP(图1-2)，通过脱液泡作用而分泌入肠腔(图1-3)，粘附于上皮细胞微绒毛上的多糖被层。J链是SP结合的必需条件，而SP虽常与双体IgA连接，但

亦可连接于IgM，且与这两种多体免球的亲和力相等。另SP也可游离于肠外分泌液中。现知SP有两个重要功能：一是运转S-IgA穿过肠上皮细胞而进入肠腔；另一是稳定S-IgA的分子结构，使其免受肠道消化酶的破坏。这种产生IgA的浆细胞与制造SP的肠上皮细胞间的协作，是一个非常微妙而少见的现象，其结果是使许多哺乳动物及人类的肠分泌液中抗体与蛋白水解酶类得以同时并存，并各自发挥其抗病功能及消化功能。

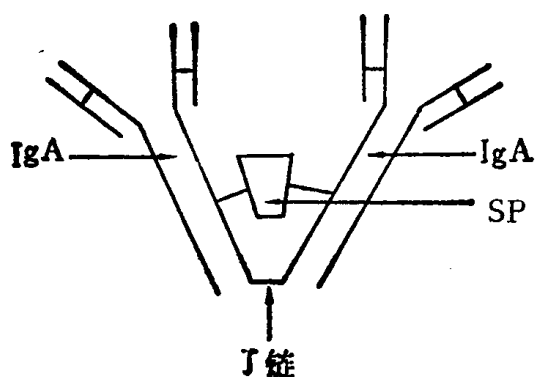


图 1-2 11 S的S-IgA的结构

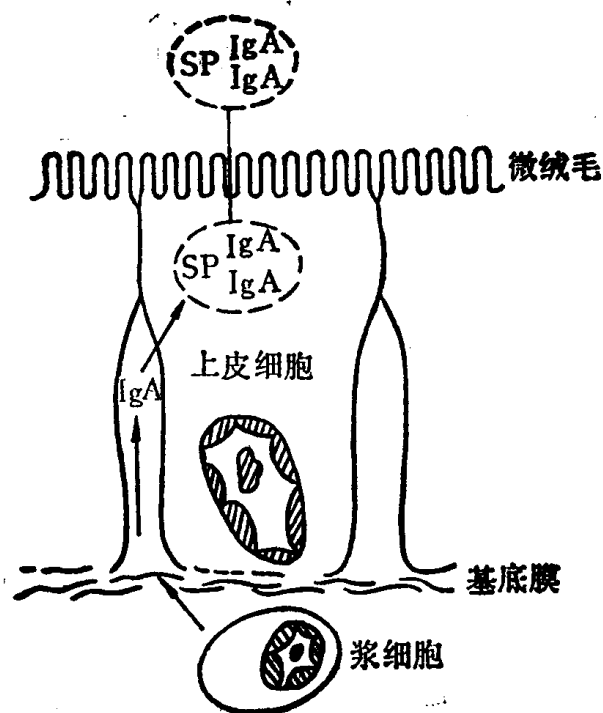


图 1-3 IgA穿过肠上皮细胞分泌的可能途径

(二) S-IgA的作用

S-IgA对细菌、病毒、自身抗原、毒素及多种蛋白质，具有直接的抗体活力作用，具体可有以下几个方面：

1. 阻止细菌粘附于粘膜表面，可非特异性地阻碍细菌在肠道的定居(colonization)，抑制细菌的生长和繁殖，及发生细菌溶解作用。动物实验证明S-IgA可阻止大肠杆菌(E. Coli)及霍乱弧菌粘附于肠上皮细胞表面。由于S-IgA有四个抗原结合点，所以它比单体免球IgG及IgA更有效。

2. S-IgA有抗病毒感染作用，阻止病毒在肠道定居及抑制其在粘膜内复制。口服脊髓灰质炎病毒疫苗2~3周后，即可测得此种IgA抗脊髓灰质炎病毒抗体，且可持续5年以上。在结肠双造瘘术的儿童中，如在造口的远肢给脊髓灰质炎病毒疫苗，则产生的分泌性抗体仅限于结肠远肢，提示局部的S-IgA对抗病毒感染起重要作用。

3. 阻止食物大分子抗原的吸收。喂饲牛奶的婴儿血中能找到一些循环抗体，证实食物中的大分子抗原性物质确能吸收而激起机体的免疫反应。分泌性抗体能阻止食物中的抗原性物质吸收，虽未被直接证实，但在选择性IgA缺乏者，血中对食物的大分子蛋白的IgG抗体滴度增高，提示食物中抗原性物质吸收增加，从而反证局部的抗体显然能抑制蛋白质的吸收，亦提示在S-IgA产生不足的婴儿或儿童可容易发生过敏性疾病。

(三)其它免疫球蛋白的作用

肠道的分泌性抗体除S-IgA外, 粘膜固有层的浆细胞还能制造少量IgM, 其分泌方式与S-IgA类似。由于制造IgM的浆细胞数量较少, 故其作用远不如S-IgA, 但在选择性IgA缺乏者, 则IgM可代偿性分泌增多。

单体的IgG及IgD由周围淋巴细胞合成, 也可由局部淋巴细胞合成, 而IgE则是由沿肠上皮细胞表面的浆细胞在局部产生。但不管是在那里合成的单体免疫球蛋白, 都是经肠绒毛顶部的上皮细胞表面进入肠腔的。它们并不与SP相结合, 故不能避免被上皮内溶酶及肠腔内消化酶递解。在正常情况下, 这些单体免疫球蛋白在分泌液中含量极低, 但在肠粘膜有炎症时, 肠分泌液中单体免疫球蛋白, 特别是IgG的含量显著增加, 可能与炎症细胞释放趋化因子有关。故有人把分泌性抗体(多聚抗体)称保护肠粘膜的“第一线”, 而单体免疫球蛋白则称“第二线”。

分泌性抗体的另一个重要保护作用是免疫“排斥”。S-IgA进入粘膜表面后, 即与多糖被中所含的胱氨酸残根相结合, 广泛的吸附于肠粘膜的表面。当肠腔内抗原、肠毒素、细菌等进入粘膜屏障后, 即与这些抗体形成抗原-抗体复合物, 使肠道的消化酶有足够的时间对其进行分解及灭活; 分泌性抗体也能刺激粘膜的杯状细胞分泌更多的粘液, 把抗原-抗体复合物冲刷掉, 使肠上皮细胞免受有害物质的侵犯。

免疫缺陷与肠道

免疫缺陷病可分成原发性和继发性两大类, 原发性免疫缺陷病中可有胃肠道并发症者见表1-2, 现择其胃肠道症状较突出者介绍之。

表 1-2 有胃肠道并发症的原发性免疫缺陷病

抗体产生缺陷	选择性免疫球蛋白缺乏症(IgA缺乏) 原发性变异型低丙球蛋白血症
细胞免疫缺陷	低丙球蛋白血症伴中性粒细胞减少及腺外分泌功能不足 缺乏胸腺(diGeorge综合征) 粘膜皮肤白色念珠菌病
严重联合免疫缺陷 中性白细胞缺陷	慢性肉芽肿病, 有白细胞吞噬及趋化缺陷

一、选择性免疫球蛋白缺乏症

其中最常见的是选择性IgA缺乏症, 国外在一般人群中约500~700人中有一名, 但中国人的发生率显然远较此为低。选择性IgA缺乏症的血清中, IgA含量<10毫克%, 分泌液中S-IgA也很低或缺如, 而血清中其它免疫球蛋白浓度可正常。

这类病人可有以下表现: (1)由于肠分泌液中S-IgA不足或缺如, 不能中和或制止过敏原的吸收, 易发生过敏性疾病, 如哮喘、食物过敏等; (2)因不能很好地阻止病菌侵犯呼吸道粘膜, 易发生副鼻窦炎及呼吸道感染; (3)肠道抗原吸收过多, 引起抗体产生增多而形成抗原-抗体复合物。特别是吸收的抗原如与机体的某些组织抗原具有类似结构者, 可发生交叉

反应,而易诱致自身免疫性疾病,如红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎及甲状腺炎等;
(4)致癌病毒或致癌物质吸收增加;(5)易引起乳糜泻及梨形鞭毛虫感染。

最近曾报道分泌片缺乏的患者发生肠道白色念珠菌感染。这种患者血清中IgA含量正常,但肠分泌液中S-IgA缺乏。表示制造IgA的浆细胞不减少,但其制造的IgA不能被分泌至肠道粘膜。

IgA缺乏者大多并不发生疾病,因为IgM可代偿性地分泌增多,且还存在有细胞免疫、吞噬功能及粘膜屏障等防御机能。故如同时有这些功能的缺陷时,则其致病率显著地升高。

二、IgA缺乏性乳糜泻

在少数IgA缺乏者(<20%患者)可有反复呼吸道感染、腹泻及小肠吸收功能障碍。本病血清和肠分泌液中IgA缺乏,但IgM及IgG正常或轻度增高。与成人乳糜泻一样,其空肠粘膜微绒毛短小和数量减少,粘膜固有层中制造IgA的浆细胞显著减少或缺如,但制造IgM和IgG的浆细胞增加。采用忌麸质饮食(小麦、大麦及燕麦),可使粘膜恢复正常,腹泻及吸收不良的症状亦可好转,患者体重增加,但血清IgA仍低或缺如。本病与成人乳糜泻所不同者,在于后者血清中IgA正常或增高,且在忌麸质饮食后,随着吸收不良症状的改善,血清IgA浓度亦可逐渐的降至正常。本病罕见,常与梨形鞭毛虫感染同时并存。

三、原发性变异型低丙球蛋白血症

本病可发生于婴儿、儿童及成人,男、女性均可发病。一般起病较迟,常在童年后期或成年期出现症状。患者有IgG、IgM及IgA缺乏,也可只有IgG及IgA缺乏而IgM正常或升高者。约40%的患者,同时伴有细胞免疫功能低下。本病的临床特点是:容易感染,慢性腹泻伴吸收不良或结肠炎,慢性肝脏病损及恶性贫血。

本病患者中1/3~1/2有吸收不良,大部分症状较轻而表现为慢性腹泻,少数有典型的吸收不良综合征,导致蛋白丢失性肠病。患者可出现:体重减轻、低血钙性抽搐、骨质疏松、贫血等,在成年患者中症状常较明显。

吸收不良的原因可由于:(1)梨形鞭毛虫感染:可见于半数以上患者。原虫可致肠粘膜表浅性炎症,严重者引起绒毛萎缩。肠道病变可以断续出现,且是可逆的,因此诊断常需作多块肠粘膜活检。应用阿的平或灭滴灵治疗,常能在一周左右奏效。(2)肠腔内细菌过度生长:本病患者由于低丙球蛋白血症和/或低胃酸或无酸,故在小肠腔内常有大量兼性菌及厌氧菌生长,空肠内的菌落计数每毫升肠液可达 10^7 (正常为 $10^2 \sim 10^4$)。过度的细菌生长可加速结合胆盐的分解,游离胆盐的增加可导致小肠粘膜的损害而形成吸收不良及乳糜泻。少数患者因细菌过度生长引起溃疡性空肠回肠炎(ulcerative jejunoileitis)、并发Crohn病等而使肠粘膜溃疡、水肿及炎症反应,导致严重吸收不良综合征的发生。极少数的病例还可合并有胰腺外分泌功能不足而加重吸收不良。对这类患者应用抗菌素加激素治疗常能有效。(3)双糖酶缺乏:患者可有选择性乳糖酶缺乏或全双糖酶缺乏,导致双糖敏感性腹泻。其原因可由低丙球蛋白血症本身和/或梨形鞭毛虫感染所致,如由后者引起者应用灭滴灵有效。(4)结节性淋巴滤泡增生(nodular lymphoid hyperplasia):主要见于成年患者,在粘膜固有层可有密集的小淋巴细胞,形成1~5毫米大小的结节,多见于小肠,但亦可见于胃、结肠及直肠。可通过X线钡餐检查或用纤维内窥镜检出。它代表了肠道局部旺盛的免疫反应。结节中缺乏浆细胞及含免疫球的B细胞,可能由于T细胞代偿性增多之故。因局部S-IgA的缺乏,故易引起肠道

感染而导致吸收不良。

低丙种球蛋白血症及合并联合免疫缺陷病者常伴发肝脏病变。文献中有报告者为：慢性肝炎(由乙型肝炎病毒引起)、肝硬化、急性或慢性硬化性胆管炎等，其原因可能为肠道细菌过度繁殖后，其毒素可经门静脉系统吸收而到达无足够抗体保护的肝脏，导致慢性肝脏病损。因此，本病患者可用抗菌素、激素或高效价免疫球蛋白治疗，在病程中必须定期随访肝功能。如有上行性胆管炎者必须较长期应用抗菌素。

部分患者对麻疹病毒、水痘病毒、流行性腮腺炎病毒及带状疱疹病毒甚敏感，且易致病毒性脑炎。少数病人可引起以肝脏及肺为主的肉芽肿及结节病等。

部分本病患者表现为：恶性贫血、低胃酸或无酸、重度的萎缩性胃炎，胃粘膜的壁细胞与主细胞均减少，并伴有肠腺化生及单核细胞的浸润。

本病表现有恶性贫血者与经典的恶性贫血可有以下不同：(1)整个胃粘膜萎缩(包括胃窦)，故胃酸降低或无酸，而并不伴血胃泌素升高；(2)胃粘膜活检无浆细胞；(3)无壁细胞抗体(PCA)及内因子抗体(IFA)。在一些病人中可显示对胃抗原有细胞免疫反应。但二者也有相同之处：(1)经典的恶性贫血也可累及胃窦，引起粘膜的萎缩性变；(2)二者均可有白癜风；(3)其它免疫性疾病，如类风湿性关节炎、甲状腺炎及红斑狼疮等，也可有恶性贫血的发生。

关于本病的发生机理目前有两个假设：(1)在体外培养液中，正常人的淋巴细胞加入商陆致丝裂素后，如再加本病患者的淋巴细胞，免疫球蛋白的产生就受到显著抑制，表示原发性变异型低丙种球蛋白血症者血中存在功能亢进的抑制性T细胞。(2)有抗免疫球蛋白的抗体存在。

另外，有人提出这类患者可能同时存在先天性的酶缺陷，使淋巴细胞株在抗原刺激下不能增殖，或不能把免疫球蛋白分泌到细胞外。有些患者B细胞浆内的免疫球蛋白不能与碳水化合物结合(即Golgi体不能在免疫球蛋白上安置碳水化合物分子)，而这恰是免疫球蛋白分泌到细胞外所必需的步骤。已证实这种淋巴细胞内的免疫球蛋白含碳水化合物很低。

四、 α -重链病(α -chain disease, 简称 α -CD)

1968年Rambaud等首先报道了1例地中海淋巴瘤患者尿中，有与IgA的Fc段有关的一种免疫球蛋白。至1976年止已有90余例的报告，是几种重链病中多见的一种。本病多见于中东及地中海区域的社会经济情况差的居民，但在世界其他地区也有少数病例报告。

α -CD的特征是全长小肠的粘膜固有层及肠系膜淋巴结的广泛性浆细胞浸润，并以吸收不良为特出的表现。常发生于青年，儿童较少。起病常急骤，但亦可为慢性过程。Rambaud等复习了29例消化型的 α -CD，其临床表现为：慢性腹泻(100%均有，半数以上为显著乳糜泻，1/4为水泻)、腹痛(占93%，多为弥漫性)、体重减轻(96.6%)、杵状指(48.2%)、呕吐(37.9%)、发热(17.2%)。有些患者因肠系膜淋巴结肿大而能扪及腹块；有些还可因腹痛和呕吐而误诊为急性阑尾炎或急性胰腺炎。实验室检查可有：低白蛋白血症、脱水及电解质紊乱(低血钾、低血钙)、贫血、血碱性磷酸酶增高(肠源性)等。本病的发生可与肠道寄生虫异常抗原的刺激有关，致病机制不明，亦可能涉及不明的遗传基因。病变主要在十二指肠及空肠，但也常累及整个小肠。有粘膜皱褶的增厚及肥大，粘膜固有层或粘膜下层有大量浆细胞、大淋巴细胞、小淋巴细胞的浸润，有时可见免疫母细胞、巨噬细胞、多核细胞及肥大细胞等，肠绒毛呈萎缩性变。在肠系膜淋巴结中亦可见这些细胞浸润，外周淋巴结、脾脏常无

异常，但亦有报告称后腹膜淋巴结及肝脏中可有多量的浆细胞浸润。这些异常的浆细胞可制造及分泌一种单一异常的 α -重链蛋白(α -CP，分子量29,000~34,000，其多肽链的长度仅为正常 α -链的3/4)，此不是真正的免疫球蛋白。用免疫电泳法可测得在血清的 α_2 和/或 β 球蛋白区形成一宽带，肠分泌液及尿中亦可存在 α -CP。部分血中不能测得 α -CP者，可有低白蛋白及低丙种球蛋白血症。患者血清IgA、IgG及IgM常降低，尿中亦无本周蛋白(凝溶蛋白)，细胞免疫功能常不受损害。应用烷化剂、肾上腺皮质激素及抗菌素(主要是四环素，2克/天)治疗有效，但不持久，仅少数能获得长期缓解。许多患者最终发展成致死性免疫母细胞性肉瘤，显然瘤细胞是起源于增殖的浆细胞株。

免疫损伤所引起的胃肠道疾病

一、慢性萎缩性胃炎

按发病机制及临床表现不同，Strickland和Mackay等把慢性萎缩性胃炎分为A型及B型两种。A型与自身免疫的损伤关系密切，而B型则常由于粘膜刺激剂及胆汁返流所引起。两者的主要不同点见(表1-3)。

表 1-3 A型及B型萎缩性胃炎的主要不同点

	A 型	B 型
胃体	弥漫性萎缩	灶性萎缩
胃窦炎	罕见	常见
合并胃溃疡	无	较常见
胃酸分泌	常无或显著减少	常有(亦可减少)
血清胃泌素	显著增高	正常或稍高
维生素 B ₁₂ 吸收试验	常阳性	常阴性
抗壁细胞抗体(PCA)	常阳性	常阴性
抗内因子抗体(IFA)	常阳性	常阴性
伴发其它自身免疫性疾病	多见	无
癌变	可发生	较多发生
并发恶性贫血	多见，达90%	少见

A型萎缩性胃炎多见于女性，在青年人中多见，而B型萎缩性胃炎则在儿童及青年人中少见，且随着年龄的增长，发病率逐渐增高。虽然本病确切发病机制未完全澄清，但近年来的研究提示A型萎缩性胃炎与免疫损伤有关，已发现患者的血清及胃液中存在着多种自身抗体，另发现患者有细胞免疫机能的损害。

在慢性萎缩性胃炎伴恶性贫血者，血清中壁细胞抗体的阳性率可达75~90%。壁细胞抗体有器官特异性，因对甲状腺、肾上腺等的微粒体抗原不产生交叉反应，但它无种属特异性，可以用动物胃的抗原来测定之。这种抗体的特异性不高，因在其它自身免疫性疾病如甲状腺疾患、自发性肾上腺皮质机能减退症、青年型糖尿病等，以及缺铁性贫血中，也可发现，其检出率可达20~30%。另在正常健康人，特别是女性，随着年龄的增高，壁细胞抗体

的阳性率亦增加。

慢性萎缩性胃炎伴恶性贫血，其中约占50~70%的患者血清内可出现内因子抗体。应用放射免疫测定可发现内因子抗体有两型，且常见于O型血患者。I型称阻断抗体，能在维生素B₁₂附着点处与内因子抗原决定簇结合，因而阻止了维生素B₁₂与内因子的连结；II型称结合抗体，能与维生素B₁₂-内因子复合物结合，II型比I型含量少，且常与I型同时存在。二者皆属IgG组免疫球蛋白，少数为IgA。内因子抗体很少见于无恶性贫血者。即使在无贫血者，内因子抗体可损害内因子的分泌，故患者血清维生素B₁₂水平低，胃内可无酸，此即隐性恶性贫血。由于只需1%的内因子即可保证正常需要量的维生素B₁₂的吸收，因此，壁细胞减少需达99%以上才会出现恶性贫血，故恶性贫血者，一般均有严重的萎缩性胃炎与胃萎缩。

恶性贫血者的胃液中，也可测得有壁细胞抗体及内因子抗体。前者的发生率较血清中为低，后者则高于血清，但与血清中所不同者，胃液中这两种抗体主要为IgA组免疫。这些自身抗体在慢性萎缩性胃炎的致病机制中，是因抑或是果，则还未完全肯定。

除自身抗体外，本病患者还可存在细胞免疫的异常。应用胃液、胃粘膜粗制剂及内因子(人或狗的)，可使患者的淋巴细胞转化及白细胞移动受抑制，提示有细胞免疫的损伤机制存在。但在本病中，细胞免疫与抗体免疫之间的关系则未完全澄清。

二、成人乳糜泻

本病又称麸质过敏性肠病(gluten-sensitive enteropathy)，特点是：小肠粘膜(尤其是空肠)萎缩、绒毛变短及稀少、上皮隐窝加深、绒毛上皮细胞薄及核不规则、刷缘酶活力降低，在粘膜固有层有大量淋巴细胞及浆细胞浸润，临床表现为乳糜状脂肪泻、体重减轻等吸收不良综合征。

对于麸质致病的机制，目前有两种假设：(1)正常人肠粘膜含一种特异的肽酶，能将麸质水解成对肠粘膜无毒性的产物。而本病患者缺乏此种特异性肽酶，致使麸质不能完全分解，此种多肽在肠粘膜积聚，有毒性，能直接引起粘膜的破坏。(2)广泛的粘膜病变是由麸质或其降解产物引起的免疫反应而造成对上皮细胞的细胞毒作用。

目前，倾向于否定第一种假设，因为：(1)本病缓解期的患者并无某一特异酶的缺乏，而活动期患者的肠粘膜有多种酶的缺乏，显然酶的缺乏与粘膜的广泛病损有关；且在忌麸质饮食后，随着肠上皮细胞的逐渐恢复，而相应的各种酶的活力也增加；(2)空肠组织体外培养试验证实，在隐窝基底细胞逐渐分化成含很多酶及微绒毛的成熟吸收细胞过程中，加入麸质并不影响其成熟过程。如用本病缓解期患者的空肠粘膜作同样试验，其结果与正常人相同。但如本病活动期患者的空肠段培养，在加入麸质或 α -麦胶蛋白(一种纯麸质制剂， α -gliadin)后，则肠上皮细胞的成熟分化中止；但如把活动期与缓解期患者的空肠置于同一容器中同时培养，则麸质仅对前者有毒性作用，而对后者则否。此说明麸质对肠粘膜上皮细胞的毒性作用不在于其本身的毒性，而在于肠粘膜本身的因素，极可能是局部的免疫系统的作用。

本病患者约有23~47%血清中可测得抗麸质抗体，有些在肠液中亦存在这种抗体。血清中还可测得某些食物蛋白的抗体，特别是抗牛乳抗体。这类患者的粪便中亦可测得对麸质及牛乳蛋白的沉淀素，提示麸质或牛乳中的多肽可刺激肠道产生IgA抗体。麸质在局部刺激

IgA抗体形成后，组成抗原-抗体复合物，沉积于局部血管，并与补体结合而引起第Ⅲ型变态反应，故患者血中补体可减少，血清中也可测得免疫复合物的存在。另本病的形成亦有细胞免疫反应的参与，口服30克麸质后，肠粘膜中淋巴细胞增高，且在12~24小时达到高峰，提示有迟发型变态反应存在。在忌麸质饮食后，粘膜固有层及上皮间的淋巴细胞浸润消退，血中IgA浓度逐渐降至正常，粘膜病变及临床征象亦趋改善，也提示麸质的致病作用。

本病的免疫损伤最早发生于基底膜，后者破坏后可释出网状纤维，故抗网状纤维抗体可见于50%左右的患者，可作为本病的一种筛选试验。而对食物抗原的抗体增加，可能是由于粘膜损伤的一种继发现象。对牛乳敏感者的血中，IgA特别高，如在严格忌牛乳及麸质后，血中IgA仍高者，应高度考虑可能并发淋巴瘤。血中IgM可降低，主要由于合成减少，其次，则由于从肠道丢失。

本病有明显的易感人群，约10~20%的患者有家族史，而西欧与北美的发病率明显高于其它地区，可达1/2,000~1/3,000。提示本病的发生除免疫反应外还有其它因素参与，如：(1)遗传因素，在HLA-B₁、HLA-B₈及HLA-DW₃者本病发生率高；(2)肠道因素，如胃酸缺乏、CCK-PZ不足或对CCK-PZ低反应性的胆囊排空障碍等，后者可致肠腔内胆盐不足，加上胰酶不足或被稀释等因素可促使发生吸收不良及使麸质与肠粘膜的接触增加；(3)局部粘膜的情况，如免疫排斥功能、粘膜屏障功能、吞噬功能等的降低；(4)抗原穿入粘膜后引起系统性的免疫应答等。这些因素均易使麸质在肠粘膜引起免疫反应，导致成人乳糜泻的发生。

三、炎症性肠病

基于临床表现、组织学及免疫学上的观察，在Crohn病及慢性非特异性溃疡性结肠炎的病因及致病机制中，免疫反应的参与起重要作用。故现在把这两种疾病统称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, 简称IBD)，并认为这是机体对同一致病因子所发生的两极病变。

许多事实支持上述观点：(1)近亲之间能发生典型的Crohn病及溃结；(2)如Crohn病仅累及结肠者，其临床与病理极难与溃结相鉴别；(3)这两种疾病的发生年龄、性别、种族及地理分布等流行病学极类似；(4)有相似的肠外表现(表1-4)；(5)二者的免疫现象及对肾上腺皮质激素和免疫抑制剂的疗效均相似。

但溃疡型结肠炎和Crohn病亦存在着许多显著的不同(表1-5)：(1)Crohn病常累及小肠，偶可累及上消化道，但近年来累及结肠为主者的报告逐渐增多；而溃结主要累及结肠，

表 1-4 IBD 的肠外表现(可能由免疫机制所传递)

阿弗太溃疡	眼色素层炎
过敏体质病	肝胆疾病：慢性活动性肝炎
自身免疫性疾病	隐源性肝硬化
皮疹：荨麻疹及湿疹	硬化性胆管炎
红斑结节	汇管区炎症(portal triaditis)
坏疽性脓皮病	胆管癌
关节炎及强直性脊柱炎	

表 1-5 溃疡性结肠炎与 Crohn 病(结肠病变为主者)的主要区别

	溃 结	Crohn病(结肠病变为主)
病变累及的程度	粘膜	全肠壁
溃疡	广泛、表浅	斑块状、深
肠系膜	正常	增厚
淋巴结	正常	有病变
肉芽肿	无	有(25~75%)
病变的分布	对称	不规则
跳跃区	无	常见
直肠累及	常见	仅 10~20%
小肠病变	无	常见
外科手术	治愈	常复发

且以直肠为严重；(2)伴发的肠道外表现以溃结者为多见；(3)同一患者的结肠不同部位，同时存在典型的溃结与 Crohn 病的组织学损害者极罕见；(4)溃结并发结肠癌者显然大大超过 Crohn 病；(5)有些免疫异常并不相同。故仍有人认为这是炎症性肠病中的两个不同疾病。

分析病变区的淋巴细胞的情况，或可对其不同有所启发：(1)病变区二者均有大量分泌 IgG 的淋巴细胞浸润，但 Crohn 病的分布广而深，溃结则较浅；(2)分泌 IgA 的淋巴细胞均减少，而尤以 Crohn 病为严重，提示此可使致病因子穿透得更深，导致全肠壁的累及；(3) Crohn 病中 T 细胞可浸润全肠壁，此对 B 细胞制造抗体有显著的影响。

炎症性肠病的发病机制有许多假设，现择其主要的介绍之，重点在免疫学的发病机制。

1. 感染学说 迄今未能证实有特异的病原体。有人将患者的病变组织匀浆注于小鼠或 NZW 家兔后，可见实验动物的肠段发生典型的上皮细胞肉芽肿性病变，提示 IBD 可能有一种可传染的因子存在，其直径小于 220 毫微米，推测为病毒，但对其是否是真正的病原体则有疑问。

2. 食物过敏学说 有以下事实：(1)部分患者(尤其是溃结)有食物诱致的发病史，如牛乳、麦类、鸡蛋、鱼等，其中半数以上为牛乳，有些患者血中可测得抗牛乳蛋白的抗体。在禁忌这些食物后，病情可显著缓解。(2)部分溃结患者血中嗜酸性细胞明显增高，在病变的肠粘膜及粪便中亦有多量的嗜酸性细胞；肠粘膜固有层中肥大细胞及组织胺含量均增多；肥大细胞稳定剂——色甘酸钠对部分溃结者有明显疗效，特别是病变组织及血中嗜酸性细胞增高者效果更佳。提示食物中存在某些过敏原，在本病中有第 I 型变态反应存在。但牛乳蛋白抗体的滴度与疾病的严重度并不平行，故极可能第 I 型变态反应仅为继发的表现。

3. 自身免疫反应 许多 IBD 者血中有抗结肠上皮细胞抗体，主要为 IgM，但亦可为 IgG 及 IgA。这是一种自身抗体，对自身的结肠、直肠组织可产生免疫反应，但对异体组织，如小肠杯状细胞、增生的胆管上皮、胎儿结肠上皮等，亦可有免疫反应。而在体外组织培养中，这种抗体对胎儿结肠上皮细胞即使有补体存在亦无毒性作用，且在结肠全切除后此抗体可仍存在。这种抗原与大肠杆菌 O₁₄ 型的脂多糖提取物具有共同的抗原决定簇，二者均能与抗结肠上皮细胞抗体产生交叉免疫反应。用各种细菌免疫家兔后，亦可测得有此抗体的存

在,但并无结肠粘膜的病变。提示在IBD时对检出此种抗体,仅表示细菌抗原或结肠抗原局部刺激粘膜后的抗体免疫反应,但并非是直接的致病因素。

在溃结者病变粘膜处有分子较大的免疫复合物,循环血中亦有可溶性的免疫复合物,前者可能与局部病变有关,后者则可能与其多变的肠外表现有关。但这些复合物的抗原或抗体部分的性质还有待于鉴定。

4.细胞免疫反应 Crohn病患者的淋巴细胞在体外对胎儿结肠上皮细胞有细胞毒性作用,但对回肠上皮细胞则无。一些Crohn病者可有T细胞功能低下,如对二硝基氯苯(DNCB)皮试阴性,淋巴细胞转化率也低。而本病的肉芽肿样病变则倾向是为迟发型变态反应所致。

对溃结者细胞免疫的研究已有许多报告。应用胎儿结肠及小肠粘膜提取液,可使患者的白细胞移动受抑制,用大肠杆菌O₁₄型作此试验亦可获类似结果,尤其是在活动期的患者为更显著,而在结肠切除后此试验可转阴性。此并不见于Crohn病及其它肠道疾病。这些均提示在IBD的发病中,细胞免疫功能低下,或者细胞免疫所致的损伤起重要作用。

5.淋巴细胞细胞毒 本病患者的淋巴细胞对胎儿及成人的结肠上皮细胞具有细胞毒作用。此外,正常人淋巴细胞与结肠上皮细胞培育中加入溃疡性结肠炎或Crohn病者的血清后,可对结肠上皮细胞产生细胞毒作用,而在结肠切除后,IBD者的血清就无此作用。而且本病患者的血清与同类疾病者的淋巴细胞一起培育,则对结肠上皮细胞的毒性反而减低。此种冷反应性淋巴细胞毒亦可见于红斑狼疮、传染性单核细胞增多症及病毒性肝炎。而与IBD患者密切接触者也有此种淋巴细胞毒抗体,说明IBD有可能与病毒感染有关。

6.遗传因素 本病约5~15%有家族史,亦有报告孪生子同时发病者。

总之,IBD的发病机制很有可能是一个复合的致病过程,而免疫反应起重要作用是无疑的,但其确切的过程则还有待于进一步的研究。

继发于胃肠道疾病的免疫功能减退

某些胃肠道疾病可以影响免疫功能。在蛋白丢失性肠病中,由于蛋白质从肠道丢失过多,可引起低蛋白血症及全身性浮肿。蛋白质的丢失可不只限于白蛋白,免疫球蛋白亦可丢失而引起低丙球蛋白血症。Taylor罗列了可能发生低丙球蛋白血症的情况(表1-6)。除免疫球蛋白的丢失外,有些还可有淋巴细胞的丢失,主要由于淋巴管郁积所致(表1-7)。因丢失的淋巴细胞主要是T细胞,故可引起机体细胞免疫功能试验的低下。

表 1-6 蛋白丢失性肠病中可能发生低丙种球蛋白血症者

胃	癌肿、慢性胃炎、溃疡、Menetrier病(巨大性胃粘膜肥厚症)
小肠	局限性小肠炎、盲攀综合征
结肠	溃疡性结肠炎、癌肿
肠道淋巴管疾病	Whipple病、淋巴管扩张症

表 1-7 蛋白丢失性肠病中可能发生淋巴细胞减少者

肠道淋巴管病	小肠淋巴管扩张症、后腹膜纤维化或肿瘤、Whipple病、局限性小肠炎、胸导管和小肠间有瘻管
肿瘤累及肠系膜淋巴管	淋巴瘤、肠系膜肉瘤
淋巴管压力增高	缩窄性心包炎、房间隔缺损、三尖瓣关闭不全、家族性心肌病、肺动脉狭窄、上腔静脉血栓形成

小 结

本文介绍了胃肠道的免疫组织,强调其作为机体一个免疫器官的重要功能。肠-肝-脾可认为是消化系的一个免疫整体,因限于篇幅,对肝-脾作为免疫防御“第二线”的问题,将另文介绍。

胃肠道的许多疾病与免疫有关。可由于免疫缺陷或免疫损伤、或兼有二者所引起。反之,胃肠道的病变亦可影响机体的免疫功能,如在蛋白质丢失性肠病时所见。迄今仍有许多问题尚未澄清,文献报道的结果亦存在不少矛盾之处,故本文介绍难免有片面性,许多问题的正确结论还有待于今后的进展。

主 要 参 考 文 献

- 1.江绍基等:胃肠道免疫有关的一些问题。上海医学 2:49, 1979
- 2.江绍基等:消化系统疾病研究进展。上海医学 8:64, 1978
- 3.Clancy R; et al: Secretion Immunoglobulins. Clin Gastroenterol 5:229,1976
- 4.Wright R: Immunology of Gastrointestinal and Liver Disease(Current Topics in Immunology Series;No.8). p.1~60.Edward Arnold, 1977
- 5.Parrott DMV:The gut as a lymphoid organ. Clin Gastroenterol 5:211,1976
- 6.Walker WA,et al: Intestinal antibodies. New Eng J Med 297:767,1977
- 7.Taylor KB: Basic and Clinical Immunology.p.449~466.Maruzen Asian Ed.,1976
- 8.Hayward AR: Immunodeficiency (Current Topics in Immunology Series;No.6)P. 16~31. Edward Arnold,1977
- 9.Ramnaud JC. et al: Alpha-Chain disease. Clin Gastroenterol 5:341,1976
10. Webster ADB: The gut and immunodeficiency diseases.Clin Gastroenterol 5:323,1976
11. Beeken WL,et al:Evidence for a transmissible agent in Crohn's disease. Clin Gastroenterol 5:289, 1976
12. Whorwell PH,et al:Immunology aspects of inflammatory bowel disease.Clin Gastroenterol 5:303,1976
13. Chisholm M: Immunology of gastritis. Clin Gastroenterol 5:419,1976
14. Strober W: Gluten-Sensitive enteropathy.Clin Gastroenterol 5:429,1976
15. Taylor KB:Disturbances of immunoglobulins associated with gastrointestinal disease.in Topics in Gastroenterology I,Edited by Truelove SC and Jewell DP.P.184~193,Oxford London,1973